

本文引用: 刘树迎, 李朝红. 高血压机械力诱导血管平滑肌细胞结构与功能变化及其在血管疾病中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(7): 553-563. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.07.001.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-07-0553-11

· 专家论坛 ·

高血压机械力诱导血管平滑肌细胞结构与功能变化及其在血管疾病中的作用

刘树迎, 李朝红

(中山大学中山医学院组织学与胚胎学教研室, 广东省广州市 510089)

[专家简介] 李朝红, 教授, 博士研究生导师。历任中国病理生理学会中国动脉粥样硬化学会专业委员会委员、国际动脉粥样硬化学会中国分会常务理事、广东省解剖学会理事、广东省保健协会抗衰老及脑变性病防治委员会委员等职。长期从事心血管重构分子机制与防治研究工作, 在高血压机械力血管重构信号转导以及高血脂、高血糖协同高血压机械力诱发动脉粥样硬化发生机制与防治等方面进行了深入研究, 发表 SCI 论文 30 余篇。主持国家自然科学基金面上项目 4 项, 广东省自然科学基金面上项目 3 项, 教育部博士点基金项目 1 项, 获得专利 1 项。先后提出“高血压机械力非特异性激活所有跨膜蛋白信号”、“阻断细胞内信号网络关键结点分子阻断机械力非特异性激活信号”以及“同时抑制血管平滑肌细胞增殖与凋亡以防治血管粥样硬化”等三个重要学术理论假设并加以证实, 有效地推动了血压异常升高产生的机械力在血管疾病发生与防治的研究, 为高血压主导以及高血脂、高血糖协同加速动脉粥样硬化发生发展机制与防治研究提供了重要资料和防治新策略。



[摘要] 血压升高产生的机械力在血管分化与发育、血管正常结构与功能维持以及血管病变过程中起决定作用, 血脂和/或血糖异常升高可协同机械力作用加速血管重构及疾病发生发展。机械力可非特异性激活血管细胞所有跨膜蛋白分子, 引起细胞内多信号通道分子(第二效应分子)同步活化。多通道信号分子在信号网络结点分子汇集, 继而再散发, 启动更多信号通路活化, 实现信号的级联瀑布放大, 导致细胞一系列病理生理学变化如细胞分化、迁移、炎症、表型变化、钙化、增殖、凋亡等, 最终引起血管的结构与功能改变如动脉粥样硬化等, 成为心脑血管疾病致死、致残的主要原因。本文对本课题组及国际同行相关研究进展, 亦即血压升高产生的机械力对血管平滑肌细胞作用相关的血管重构做一简要综述。

[关键词] 高血压; 机械力; 血管平滑肌细胞; 信号转导; 血管重构

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

The structural and functional changes of vascular smooth muscle cells induced by hypertensive mechanical forces and their roles in vascular diseases

LIU Shuying, LI Chaohong

(Department of Histology and Embryology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510089, China)

[ABSTRACT] The mechanical force caused by elevated blood pressure plays a decisive role in vascular differentiation and development, the maintenance of normal vascular structure and function, and the process of vascular lesions. Abnormal elevation of blood lipid and/or blood glucose synergistically accelerate mechanical force-initiated vascular remodeling and the occurrence and development of diseases. Mechanical forces can nonspecifically activate all transmembrane protein

[收稿日期] 2023-03-24

[修回日期] 2023-04-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81870219 和 81500337); 广东省自然科学基金项目(2017A030313574); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(19ykpy171)

[作者简介] 刘树迎, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管重构分子机制与防治, E-mail: liushuy3@mail.sysu.edu.cn。通信作者李朝红, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管重构分子机制与防治, E-mail: lichaoh@mail.sysu.edu.cn。

molecules in vascular cells, leading to simultaneous activation of intracellular multi-signal channel molecules (secondary effector molecules). The upstream multi-pathway molecular signals converge on the node molecules of signal network and then diverge to the downstream pathway molecules, and finally start more signaling pathway activation, and amplify the signal cascades. Then, a series of pathophysiological changes such as cell differentiation, migration, inflammation, phenotypic changes, calcification, proliferation, and apoptosis occur. Finally, the structural and functional changes of blood vessels, such as atherosclerosis, become the main cause of death and disability caused by cardiovascular and cerebrovascular diseases. This paper reviews the research progress from this research group and international peers, that is, vascular remodeling is closely related to the effect of mechanical force generated by elevated blood pressure on vascular smooth muscle cells.

[KEY WORDS] hypertension; mechanical force; vascular smooth muscle cell; signal transduction; vascular remodeling

血管自胚胎期发生开始一直经历结构与功能的变化,亦即血管重构(vascular remodeling),并伴随人的一生。影响血管的因素很多,包括遗传、物理及化学等。在诸多因素当中,血压升高产生的机械力(物理)对血管的影响起决定作用,其他因素为协同作用^[1]。血管重构的本质是血管壁细胞的结构与功能的变化,包括血管内膜的内皮细胞、中膜的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)以及外膜的成纤维细胞、未分化的间充质干细胞等,在这些细胞中,VSMC是最具重要功能的细胞,是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块两大泡沫细胞来源之一。理论上讲,人体静脉血中的血脂、血糖水平应该比动脉血高或者至少处于相同水平,两者发生粥样硬化病变的机会应该是静脉大于动脉或两者同样水平发生。然而,无论临床还是动物实验均显示血管粥样硬化发生在动脉而非静脉;且冠状动脉架桥时静脉一旦移植到动脉,在动脉压力作用下即刻引起移植静脉动脉化(正常血脂/血糖)或移植静脉粥样硬化(高血脂/高血糖)病变。这些资料提示,高于静脉压的动脉血压才是引起血管重构的决定因素,而高血糖、高血脂对血压为起始因素的血管重构起协同加速作用^[1-3]。血液流经血管对血管壁主要产生两种力,一是剪切力(shear stress),与管壁平行,作用于内膜的内皮细胞;二是牵张力(stretch stress),与管壁垂直,作用于管壁的所有细胞包括内膜内皮细胞、中膜VSMC、外膜成纤维细胞以及未分化的间充质干细胞^[1,4-5]。细胞如何感知机械力信号并将其转化为胞内生物化学信号,从而导致一系列病理生理学变化和临床疾病,这一直是本学科的研究热点之一。本文重点介绍VSMC在介导机械力引起血管疾病过程中的作用与机制。

1 血管平滑肌细胞形态结构与生理病理学作用

VSMC来源于胚胎时期的间充质干细胞。在多种因素作用下,可先分化为成肌纤维细胞“myofibroblast”,而后肌细胞。依据其结构与功能不同,再细分为收缩型VSMC和合成型VSMC。正常生理状态下,血管中膜的VSMC为收缩型,其主要生理作用为细胞收缩与舒张,在分配器官与组织中的血液以及维持血压的过程中起主要作用。正常血管在持续的病理因素作用下(如高血压、高血脂以及高血糖等),位于中膜的收缩型VSMC发生表型转换,其结构由收缩型转换为合成型(称之为去分化)^[1,6-7]。此外,也有资料显示中膜存在的静息干细胞也可被致病因子激活,分化为合成型VSMC,分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),降解细胞外基质,然后迁移至内膜的内皮下层。这些细胞在内皮下层合成和分泌大量细胞外基质,同时细胞大量增殖,促使内膜快速增生,形成斑块^[8-9]。病理因素可使得内皮损伤,单核/巨噬细胞迁移、脂质沉积、以及血栓形成等,进一步诱使VSMC吞噬脂质,变成富含脂滴的泡沫细胞。巨噬细胞也大量吞噬脂质,成为另一来源的泡沫细胞。而且,巨噬细胞与VSMC之间存在相互作用。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)刺激的单核细胞与VSMC共培养,可激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体,促进VSMC表型转换和泡沫化^[10-11]。此外,巨噬细胞摄取的乙酰化低密度脂蛋白也可通过溶酶体转运到VSMC内,加速VSMC泡沫化^[12]。有意思的是在机械牵张力、ox-LDL或者糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)作用下,静息培养的VSMC内细胞炎症、迁移、钙化、增殖与凋亡等一系

列信号被同时激活,导致与信号相关的细胞病理生理作用增强,表现为细胞炎症、迁移、增殖与凋亡同时增加等^[2-3,13]。这些现象产生的原因可能是由于血管壁或者细胞培养的条件下细胞异质性的存在,即不同细胞亚型共存,导致对相同细胞外刺激产生不同的细胞学反应和不同的病理生理学结局,在 As 发生发展过程中起重要作用^[3,6-7]。更多的相关机制需要深入探讨。

2 血压升高与血管重构

2.1 血压升高产生的机械力在血管重构中起决定作用

血压升高产生的机械力对血管生成与发育、血管正常结构与功能的维持以及血管疾病的发生发展起决定作用。

2.1.1 促进血管分化与发育 人胚胎发育早期血管仅由单层内皮细胞围成即内皮管,在胚体内外的内皮管结构相同,无动脉、静脉之分。然而,当心脏开始跳动并随之持续跳动,心脏的射血端(心室)射血形成血流进入血管,产生血压。血压产生一种使得血管向外扩张的力,称之为环壁张力,引起内皮细胞向外扩张,直接刺激内皮外的间充质细胞分化为 VSMC,并附着在内皮外,形成中膜。随着心脏长大,射血量增加,血压亦随之增加,内皮外间充质细胞分化为 VSMC,数量与层数也越来越多,内皮管逐渐发育为动脉。而与之相对应的心脏的血液回流端(近心房端),各级与动脉相伴行的血液回流血管,由于血压低,只是诱导少量的内皮外间充质细胞分化为 VSMC,因而中膜 VSMC 数量与层数相对要少,而成为静脉^[1,5]。敲除斑马鱼中促进心脏收缩的基因,降低心脏收缩力,减少心脏射血量,动脉的发育随之受到明显的抑制^[14-15]。实验提示,血流引起的血压升高是促使 VSMC 分化、募集的决定因素。

2.1.2 维持正常血管结构与功能 VSMC 收缩与舒张的动态平衡是保持血管张力、维持一定的血压和保证组织灌注的必要条件。然而,VSMC 收缩/舒张动态平衡受到血压的调控。从解剖学角度看,神经系统直接参与血压调控。血管壁上的颈动脉窦和主动脉弓压力感受器可感受血压的波动并将这些刺激传入延髓,调节心血管运动中枢的紧张性,稳定血压。当动脉血压升高时,VSMC 收缩增加,管壁压力感受器传入的神经冲动增多,使心交感神经和交感缩血管神经紧张性减弱,心迷走神经

活动增强,导致心率降低,心输出量减少,同时 VSMC 舒张增加,外周阻力减小,血压恢复正常。因此,血管压力改变是 VSMC 收缩/舒张功能活动的直接调节因素,而 VSMC 收缩/舒张功能失衡又会引起血压的改变^[16-17]。

2.1.3 加速血管病变 高于正常血压的血压升高与临床心脑血管疾病死亡率增加相关已成共识。

(1) 临床病人血压升高(高血压),其血管相继出现明显的病理变化。血压升高产生的异常机械力作用于血管壁致其发生一系列病理性变化^[1]。大动脉、中动脉和小动脉的血管壁组成不同,因动脉压异常导致的病理变化也有所不同。大动脉是弹性动脉,其中膜含有大量的弹性纤维,在心脏舒张期,大动脉弹性回缩以维持血液连续流动。在高血压患者的研究中发现,过高的血压导致大动脉硬度增加,顺应性降低,管腔增大,同时内膜中膜厚度增加致使血管壁增厚,而血管壁/腔比值不变^[18-19]。中动脉是肌性动脉,其中膜含有大量的平滑肌纤维,平滑肌收缩可调节分配到各器官的血流量。过高的血压也可导致中动脉管壁内膜中膜厚度增加,但管径没有明显变化,血管壁/腔比值变大^[20]。小动脉和微动脉是阻力血管,其中膜含有几层平滑肌纤维,对维持血压起重要作用。高血压患者中也发现阻力动脉的中膜厚度与管腔内径比率增加,管径变小^[21]。

(2) 自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)的血管结构也出现明显的病理变化。SHR 是一种遗传性高血压大鼠模型,其发病过程及主要病理变化与人原发性高血压相似,因此经常被用来研究血压升高导致的血管重构。与高血压患者一致的发现是,与正常血压的京都种大鼠相比,SHR 大动脉壁硬度增加^[18]。一个重要的原因是在过高的压力作用下,血管壁成分发生改变,弹性纤维断裂变少,胶原纤维增多,导致血管硬度增加,顺应性降低。除了血管壁成分的改变之外,VSMC 硬度增加也有助于血管壁硬化^[19]。SHR 主动脉 VSMC 由于表达更多的收缩蛋白(如磷酸化肌球蛋白轻链和肌球蛋白轻链激酶)导致细胞僵硬度增加,进一步加重了动脉壁硬化^[18,22]。在中动脉和小动脉,过高的压力作用引起的 VSMC 重新排列、增殖、肥大、凋亡、迁移等是导致血管重构的重要原因^[18]。

(3) 实验性大鼠腹主动脉缩窄模型可引起近心端高压导致血管结构发生病理变化。肾性高血压动物模型也是研究高血压的常用模型,造模方法包括一肾一夹、双肾双夹和腹主动脉缩窄。通过缩窄

腹主动脉可导致近心端血流量变大,远心端血流量变少。流经肾脏的血流量减少导致肾素-血管紧张素系统激活从而诱导高血压^[23]。经测量,与假手术组相比,腹主动脉缩窄组大鼠的平均动脉压明显升高。组织学分析发现,模型组大鼠主动脉内膜和中膜厚度、中膜面积和血管壁/腔比值均增加,而且血管壁中的胶原蛋白沉积增多,血管出现纤维化^[23]。

(4)静脉移植到颈总动脉,在动脉压作用下移植血管的结构出现快速的病理变化。静脉移植是治疗血管阻塞性疾病的常用方法之一。与同等级的动脉相比,静脉壁薄腔大,即便在动脉高血压状态下其伴行静脉的形态结构也是正常的。然而静脉一旦被移植到动脉(如小鼠下腔静脉被移植到颈总动脉、人的冠状动脉架桥),移植静脉所受到的压力突然升高,导致移植静脉的结构和功能发生快速改变,内膜和中膜均增厚,VSMC增殖和凋亡同时增加,血管壁增厚,出现移植静脉动脉化、静脉粥样硬化等变化^[2-3]。这些研究结果提示了由血压增高引起的异常机械力作用是导致血管重构的主要原因。因此,静脉移植模型既是研究冠状动脉架桥后血管阻塞致病机制的重要模型,也是研究高血压异常机械力与血管重构非常好的模型。

2.2 高血脂/高血糖协同机械力加速血管重构作用

无论高血压、高血脂或者高血糖单独发生或者合并发生,血管病变主要在动脉而非静脉,提示动脉压对血管病变的发生起决定作用,后者起协同加速作用,其发病机制值得深入关注。

2.2.1 高血压、高血脂与动脉粥样硬化 家族性高胆固醇血症是一种常染色体显性遗传病,患者血浆中的低密度脂蛋白胆固醇明显升高。然而,尽管“动脉-静脉血”的血脂水平相似或静脉血血脂水平更高,但血管粥样硬化发生主要在动脉而非静脉。同样,实验性载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)基因敲除小鼠饲喂高脂饮食诱发高脂血症,血管粥样硬化病变发生也在动脉而非静脉。然而,当把正常小鼠的下腔静脉移植到高血脂ApoE基因敲除小鼠的颈总动脉后,与受体小鼠自身下腔静脉相比,移植到颈总动脉的静脉出现了快速的粥样硬化病变^[24]。由此推测,高血脂血管病变好发于动脉而非静脉,其主要原因之一在于动脉压力比静脉压力大。无论是临床还是实验资料均提示高血脂对血管壁结构与功能的异常影响所致As,是因为高血脂协同动脉机械力加速了血管重构作用的结果。因此,临幊上高血脂并发高血压的患者,其病变血管的损伤比单独的高血压患者更为严重,发病速度也

更快。其致病机制不是十分明了。

2.2.2 高血压、高血糖与动脉粥样硬化 临床资料显示,高血压和糖尿病二者经常并存、互相影响。糖尿病患者致残和致死的主要原因是动脉粥样硬化性心血管疾病,而糖尿病患者一旦合并高血压,其患心血管疾病的风险及临床死亡率是单纯糖尿病患者的数倍。有趣的是静脉血与动脉血中血糖含量相近,且血管粥样硬化病变依然只发生在动脉,然而,当把正常小鼠的下腔静脉移植到链脲佐菌素诱导的高血糖小鼠的颈总动脉后,与受体小鼠自身下腔静脉相比,移植到颈总动脉的静脉出现了快速的粥样硬化病变^[2-3,25]。由此推测,动脉压力成为诱发血管重构的起始因素,高血糖起到了协同机械力加速血管重构的作用。对两者协同机制的阐明有助于对该疾病的防治及新药物的开发。

2.2.3 高血压、高血脂、高血糖与动脉粥样硬化 代谢综合征是由肥胖或超重、高血糖、高血压、高甘油三酯血症以及高密度脂蛋白胆固醇水平降低等共同组成的一种临床症候群,是不同部位的动脉粥样硬化性狭窄、As等进展到晚期的表现^[26]。然而,从血管病变发生部位来看,依然是动脉粥样硬化而不是静脉病变,提示动脉血压起决定作用,其他如高血脂、高血糖起协同作用。因此,从治疗的策略考虑,降压是首选,降脂与降糖可同时进行。由于病因复杂,致病机制不甚明了,防治极为困难,对人类健康威胁甚大,值得深入关注。

3 血压升高产生的机械力信号与血管重构

血压升高产生的机械力作用于血管细胞尤其是VSMC可引起其结构与功能变化。一个关键问题是机械力刺激如何被细胞所感知(接受)。围绕这一问题我们课题组及国际同行进行了大量研究与探索工作。基于前期一些研究,我们提出重要理论:生物机械力可非特异性激活细胞膜所有跨膜蛋白,亦即细胞膜上所有跨膜蛋白均可担当机械力受体的作用。在此理论指导下,我们已发现细胞膜上多种跨膜蛋白可以被机械力激活^[1]。可以预计,随着研究的深入,应该还会有更多的未知跨膜蛋白被挖掘。由于机械力对细胞膜具有非特异性多信号通路激活的特点,因此,从高血压治疗的角度、阻断机械力非特异性激活作用的角度考虑,寻找细胞内多信号通路的汇集点(信号网络的结点)分子及其作用机制是目前非常重要的前沿研究热点之一。

3.1 机械力感受器

2021 年生理学或医学诺贝尔奖分别颁发给了两位研究机械力感受器 (mechanical sensor) 通道的学者 David Julius 和 Ardem Patapoutian, 前者发现了对热敏感的温度感受器瞬时感受器电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid subfamily 1, TRPV1)^[27], 后者发现了感受触觉的感受器 Piezo^[28-29], 两者都可被机械力非特异性激活。离子通道还有其他如酸感离子通道^[30]、上皮性钠通道^[31]等均可被机械力激活, 从而担当机械力受体作用。已知与高血压密切相关的受体如 β 肾上腺素能受体 (β -adrenergic receptor, β -AR)、血管紧张素 II 受体 (angiotensin II receptor, ATR), 以及凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1, LOX-1)、晚期糖基化终末产物受体 (receptor of advanced glycation end product, RAGE)、细胞迁移相关的细胞外基质受体整合素 (integrin)、细胞生长因子相关受体如血小板源生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 等均可被机械力激活^[1]。值得注意的是, 我们提出的机械力非特异性激活所有跨膜蛋白的理论是基于机械力可以同步引起所有跨膜蛋白构象变化导致被激活, 但是还需要进一步证实。近期有研究发现, G 蛋白偶联受体 (G protein coupled-receptor, GPCR) 可感知到机械力与其羧基末端是否具有完整的 Helix 8 (H8) 有关^[32]。组胺 H1 受体 (histamine H1 receptor, H1R)、ATR、 β -AR、内皮素受体 A (endothelin receptor A, ETA) 等机械敏感性 GPCR 的羧基末端均具有 H8; 相反, 羧基末端缺乏 H8 的 GPCR 是非机械敏感性的, 如人神经降压素 1 受体和人促性腺激素释放激素受体。羧基末端完整的 H8 可以稳定 GPCR 构象, 使其可感知机械力, 并且机械力刺激导致 H8 延长, 继而活化 G 蛋白和后续的信号分子^[32]。尽管该研究与我们非特异性激活的理论不一致, 但是 H8 是 A 类 GPCR 中结构保守的基序, 而 A 类 GPCR 是 GPCR 中数量最多研究最广的, 而且与心血管活动调节密切相关的 AR、ATR、ETA、H1R 等均为 A 类 GPCR。因此, 该研究是对我们理论的进一步完善和补充。由于细胞膜上存在大量的受体、离子通道, 若同时被机械力激活, 必然导致细胞内多分子多通道信号通路的同步活化, 进而影响细胞生与死的命运变化^[1]。尽管目前已经报道了许多细胞跨膜蛋白可被机械力激活, 但基于我们非特异性激活理论, 可以预测, 还会有更多可被机械力激活的未知跨膜蛋白将会陆续被

发现, 值得深入关注。

3.2 机械力激活的细胞内多信号通路汇聚的关键结点分子

多信号通路汇聚的结点分子既是多个上游信号通路分子的汇集点, 又是下游多信号分子的发散地, 且与细胞的生或死密切相关。因此, 调控与干预结点分子信号可同时控制结点分子上游以及下游多信号通路。

3.2.1 丝裂原活化蛋白激酶 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 由 ERK、JNK 和 p38 MAPK 三个成员组成, 是跨膜一次的酪氨酸激酶受体主要的胞内信号分子汇集的结点, 如 PDGFR、胰岛素样生长因子受体、表皮生长因子受体、神经生长因子受体等系列受体激活后的下游分子。上游信号汇集到 MAPK 后, 继续向许多不同信号下游通路散发, 与细胞增殖、凋亡、分化、迁移、炎症等重要信号通路有关。有意思的是, 蛋白免疫印迹显示在同一静息培养条件下的 VSMC 接受相同机械力刺激可引起 MAPK 三个成员磷酸化同时增加^[2,33], 免疫荧光显示同一群体不同细胞内的平滑肌 α 肌动蛋白 (smooth muscle- α -actin, SM- α -actin) 含量有多少之分。SM- α -actin 含量多的细胞 JNK 和 p38 MAPK 磷酸化增加, 细胞凋亡; 而 SM- α -actin 少的细胞 ERK 磷酸化增加, 细胞增殖^[2]。结果提示: 收缩型 VSMC 易于凋亡而难以增殖; 反之亦然, 合成型 VSMC 易于增殖而难以凋亡, 且同时提示了同一培养体系中存在细胞亚群 (异质性)。而这些命运相反的细胞亚群是如何形成的值得关注。

3.2.2 蛋白激酶 C 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 家族由一组丝氨酸/苏氨酸激酶组成, 它们进化保守, 并在多种物种中表达。目前, 对于 PKC 在正常生理活动与各种病理条件下的生物学作用已经进行了广泛研究, 包括 PKC 激活可促进细胞增殖、迁移和存活、抗凋亡, 促进血管生成与促肿瘤细胞生长等, 不同 PKC 亚型对细胞的影响不同。机械力对 VSMC PKC 激活研究报道不多。已有资料显示, 机械力刺激可引起 PKC δ 易位到 Triton 不溶性细胞骨架上, 而 PKC α 由胞质转位到胞膜上。小鼠 PKC δ 基因敲除导致异常的细胞骨架结构, 这与桩蛋白 (paxillin)、粘着斑激酶和粘着斑蛋白 (vinculin) 在机械应激反应中磷酸化水平下降有关。机械力促进野生型 VSMC 迁移, 而 PKC δ 敲除导致细胞迁移减弱^[34]。这些结果提示了 PKC δ 是机械力与细胞迁移之间的一个关键信号换能器。近期发现机械力牵拉刺激明显引起 VSMC PKC α 和

PKC δ 磷酸化增加,细胞增殖、凋亡和迁移增加^[35-36]。PKC 有许多亚型,其他亚型在介导机械力方面的作用同样值得深入关注。

3.2.3 蛋白质二硫键异构酶 蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)是一种原型巯基异构酶,具有三种催化活性,包括巯基二硫氧还原酶、二硫异构酶和氧化还原分子伴侣,在内质网蛋白质折叠过程中催化巯基二硫键的形成、断裂或异构,影响蛋白质的结构与功能。PDI 不仅存在于胞内,还可分泌到胞外,参与胞外细胞与细胞之间的相互作用与调控^[37]。体外实验发现,机械力牵拉和/或 AGE 联合或单独刺激静息培养的 VSMC 均可促进 PDI 氧化增加,呈时间和强度依赖性。机械力诱导的 PDI 氧化增加促使参与氧化应激的 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)中的 NOX1 总量增加,活性氧(reactive oxygen species, ROS)也明显增加^[3]。机械力诱导的 PDI 氧化增加,还可导致参与内质网应激的三个重要成分的激活:PERK、IRE1 α 磷酸化以及 ATF6 的裂解增加,促使 VSMC 增殖与凋亡同时增加,继而加速血管粥样硬化病变。用黄连素或 PDI 抑制剂分别抑制 PDI 活性,可抑制机械力引起的 VSMC 增殖与凋亡同时增加^[33]。因此, PDI 既是上游多条信号通路分子的汇集点,又是信号向下游重要胞内分子发散的中心,有望成为一个防治血管粥样硬化的新靶点与新策略。PDI 组织特异性敲除模型已经被建立(如特异性敲除中性粒细胞、血小板、单核细胞中的 PDI),迄今为止,对其在 VSMC 中的研究仅限于抑制剂或者体外基因沉默工具,因此,一个时空可调性的条件性 VSMC PDI 基因敲除动物模型的建立已是迫在眉睫。

3.2.4 平滑肌 α 肌动蛋白 两列球形肌动蛋白单体串联形成纤维型肌动蛋白(fibrous actin, F-actin),又称微丝或者细肌丝,是构成细胞骨架的三种主要成分之一。微丝的功能除了维持细胞形态之外,还是细胞信号的重要传递者,也是肌细胞收缩的主要成分,其数量多少直接决定细胞表型(收缩型或合成型),影响细胞增殖、凋亡、分化、迁移、炎症等过程。无论体内血管壁,还是体外培养的 VSMC 都存在 SM- α -actin 表达不一的细胞亚群,不同亚群(异质性)的细胞对细胞外刺激所做出的反应不同,有些甚至完全相反。SM- α -actin 表达高的细胞 PDI 高水平表达,机械力牵拉引起细胞内 p38 MAPK、JNK 磷酸化水平高,细胞凋亡;反之,SM- α -actin 表达低的细胞 PDI 低水平表达,机械力

牵拉引起细胞内 ERK 磷酸化水平高,细胞增殖^[2-3]。MAPK 与 SM- α -actin 之间的相互调控关系不明。肌动蛋白分子包含 6 个保守的半胱氨酸残基,只有位于第 374 位的半胱氨酸残基(Cys374)暴露于分子表面。在半胱氨酸残基参与肌动蛋白聚合以及微丝形成之前,细胞内肌动蛋白发生氧化,导致巯基 Cys374 与谷胱甘肽或者 PDI 之间直接形成二硫键^[38]。线粒体表面的肌动蛋白聚合可促进线粒体动力相关蛋白 1 (mitochondrial motility related protein 1, DRP1) 的招募与活化,进而介导线粒体裂变^[39]。因此,机械力/PDI/SM- α -actin/DRP1/线粒体裂变以及由此产生的一系列与细胞生死相关的作用与机制不明,需要深入关注。

3.2.5 DNA 甲基化 表观遗传学研究的是在不改变 DNA 序列的前提下,基因表达发生的可遗传性改变,包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、RNA 甲基化等。表观遗传学修饰可调控细胞基因表达,引起 VSMC 表型转换和功能失调,进而影响疾病进程^[4,40]。多项研究表明,机械力可以影响内皮细胞的表观遗传调控参与疾病发生发展^[4],然而,机械力对 VSMC 表观遗传学影响的报道却不多。生理情况下,由于内皮的存在 VSMC 并不直接承受剪切力的作用,但是在血管成形术中可能发生内皮剥脱损伤,之后 VSMC 会直接暴露于剪切力的作用下。剪切力引起的 VSMC 细胞骨架变化是由组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的表观遗传调控介导的^[41]。VSMC 受剪切力刺激后,引起调控 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化的酶(DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、TET1、TET2、HDAC3、HDAC6 和 SIRT1)表达和核定位发生变化,降低 TIMP-1 启动子区 DNA 甲基化水平,导致 TIMP 转录产物增多。同时, MMP-2 表达升高,两者协同作用导致细胞外基质重塑,胶原沉积减少,引起细胞整合素信号的改变,导致细胞骨架重塑(F-actin 聚合增多)和细胞增殖。机械牵张力引起的 VSMC 迁移也与组蛋白乙酰化修饰有关。机械牵张力可通过调控组蛋白去乙酰化酶 HDAC 表达(上调 HDAC7 和下调 HDAC3、HDAC4)使组蛋白 H3 乙酰化增加,激活与细胞迁移相关的基因并介导 VSMC 迁移^[42]。我们在研究中也发现,机械力可引起 VSMC 全基因组 DNA 甲基化水平降低^[43]。但机械力如何引起基因组 DNA 中与细胞增殖、凋亡、炎症、迁移等相关的单基因 DNA 甲基化的调控(如 PDI、SM- α -actin)改变,进而促进 VSMC 增殖或凋亡加速血管重构,目前未见报道,值得深入研究。

3.2.6 细胞核骨架 细胞受到机械力刺激后,一方面可以通过细胞膜上的机械力感受器将信号传递到细胞内部激活多种信号分子引起细胞功能的改变;另一方面,也可以通过核骨架-细胞骨架连接物(linker of nucleus and cytoskeleton, LINC)复合体直接将机械力信号传递到细胞核,引起细胞核形态和结构的改变、调控细胞核骨架蛋白、影响染色质的空间分布并调控基因转录与表达,对细胞功能起重要的调节作用。因此,细胞核不仅是基因复制和转录的主要位点,而且可以作为机械力感受器协调细胞的关键功能^[44]。

核纤层蛋白(Lamins)是核纤层的主要组成成分,其表达的改变会引起核纤层结构改变导致细胞核出现异常形态、细胞核刚性和硬度改变等,导致基因组不稳定,影响基因转录与表达^[45]。早衰综合征(hutchinson-gilford progeria syndrome, HGPS)是由于LMNA基因突变引起的,导致产生一种异常的Lamin A蛋白Progerin,积聚在核纤层边缘,使细胞核形态异常和硬化,引起内皮细胞功能障碍、中膜VSMC丢失以及外膜纤维化,促进As发展,是HPGS患者死亡的主要原因^[46-47]。研究发现,Progerin阳性的VSMC受到机械力刺激后更容易死亡,破坏VSMC中的LINC复合体阻断机械力信号传导可改善Progerin对VSMC的毒性作用,减少VSMC丢失和外膜纤维化,从而减慢HPGS患者主动脉疾病的发展^[47]。Emerin蛋白也是细胞核骨架蛋白的一种,位于内核膜,对细胞核功能也起到重要作用^[48]。Lamin A/C和Emerin是机械敏感性的,过高的机械牵张力刺激可以抑制Lamin A/C和Emerin的表达,并且降低Emerin与转录因子E2F1、IRF1、KLF4、SP1启动子区的结合以及Lamin A/C与E2F1、IRF1、KLF4、KLF5、SP1、STAT1启动子区的结合,影响这些转录因子的活性,促进VSMC增殖。腹主动脉缩窄诱导的高血压大鼠颈总动脉局部高表达Lamin A和Emerin,可以明显抑制高血压诱导的VSMC异常增殖^[49]。这些发现提示:细胞核可以作为机械力感受器发挥作用,联合胞质骨架和胞核骨架共同参与机械力信号的传导,协调细胞的重要功能。进一步研究LINC复合体和细胞核骨架蛋白在机械力诱导的血管重构中的作用及分子机制,对血管性疾病的诊断和治疗具有重要的临床意义。

4 血压升高产生的机械力刺激与重要的血管平滑肌细胞病理生理学改变

机械力刺激引起一系列血管平滑肌细胞病理

生理学改变如细胞分化、表型改变、炎症、钙化、迁移、增殖与凋亡等。

4.1 机械力与血管平滑肌细胞分化

取小鼠胚胎间充质祖细胞(C3H/10T1/2),加或不加机械力刺激后继续培养6天,结果显示:机械力刺激可引起CH3/10T1/2细胞呈纺锤形,平行排列。与未刺激对照组相比,机械力刺激的细胞SM- α -actin和平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain, SMMHC)mRNA水平分别显著增加了3倍和2倍。机械力刺激连同添加转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)培养的细胞,SM- α -actin和SMMHC mRNA水平分别比静止细胞提高了10倍和2倍。因此,TGF- β 协同增强机械力刺激对CH3/10T1/2细胞SM- α -actin和SMMHC mRNA表达的影响^[50]。脂肪源性干细胞是一种丰富、容易获取的多能干细胞,在平滑肌再生策略中具有潜在的应用价值。在3D胶原水凝胶中,从载有生长因子的微球中持续释放PDGF-AB和TGF- β 1可以诱导脂肪源性干细胞向VSMC表型转换,VSMC分化早期至晚期标志物(SM- α -actin、Transgelin和SMMHC)的蛋白表达增加,施加机械牵张力刺激可以进一步增强其分化水平^[51]。实验提示,机械力在诱导干细胞分化为VSMC的过程中起关键作用,深入机制探讨具有重要临床价值。

4.2 机械力与血管平滑肌细胞炎症损伤和钙化

高血压产生的异常增加的机械力引起血管重构,导致As,炎症反应是重要起始因素之一。大兔体内动脉血管球囊扩张导致血管去内皮化,同时中膜VSMC也受到机械力刺激,在并无血中炎症细胞参与下激活炎症信号,诱使中膜VSMC去分化。例如,去内皮化后的第2天,炎症相关分子如血管细胞黏附分子1、 α 4 β 1-integrin和核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)等在中膜内侧的VSMC亚群中共表达;同时,VSMC去分化标志蛋白如非肌球蛋白重链B和2P1A2抗原在大部分VSMC中表达^[52]。我们的研究发现,静息培养VSMC在机械牵张力与AGE单独或联合作用下,NF- κ B磷酸化明显增加,两者呈协同效应^[2]。血管钙化是一种以动脉矿化为特征的病变,是As常见的晚期并发症,使不良心血管事件的风险增加4倍,而钙化细胞的主要来源是转分化的VSMC。而从病理学角度理解,钙化是组织损伤后修复的结局之一。血管钙化则会加重血管刚性硬度,进而升高血压。实验显示,剪切力可以促进静脉VSMC转分化为成骨样细胞表型。在高磷酸盐环境下剪切力诱使VSMC成骨标志

物 Runx2 上调,协同激活 Integrin $\beta 1$ 信号及其下游 ERK 通路,诱导静脉 VSMC 成骨^[53]。此外,高硬度的培养基质也可诱导 VSMC 向成骨样细胞转分化,促进骨形成。随着基质硬度的增加,膜受体如盘状结构域受体 1 的表达和磷酸化增加,Runx2 的核定位及其他骨与软骨细胞标志物的表达也增加,导致血管钙化^[54]。这些结果提示,机械力可诱使 VSMC 转分化成骨与血管钙化,增加临床心血管事件。然而,迄今为止,机械力与血管钙化的研究文献报道不多,许多机制的探讨值得深入关注。

4.3 机械力与血管平滑肌细胞增殖和凋亡同时增加

血管重构(包括 As)涉及 VSMC 增殖与凋亡,并贯穿始终。早期研究发现 As 形成是由于 VSMC 增殖增加、凋亡减少的缘故,进而临幊上防治 As 的策略以抑制增殖与诱导凋亡为核心,如大量的临幊常用抗高血压、降血脂和降血糖药物均具有抑制 VSMC 增殖、诱导凋亡的作用,如坎地沙坦^[55]、依普利酮^[56]、辛伐他汀^[57]、二甲双胍^[58]等。我们在高血压机械力与血管重构的研究中发现,机械力可明显诱导 VSMC 增殖,并且与“三高”相关的受体通路均可被机械力非特异性激活以及被其配体特异性激活,加速 VSMC 增殖。例如,与高血压相关的 VSMC 膜受体 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体、LOX1 和 RAGE 既可分别被它们各自的配体去甲肾上腺素、ox-LDL 和 AGE 特异性激活,又可被机械牵张力非特异性激活,经由 MAPK 中 ERK 磷酸化,加速 VSMC 增殖^[13,25,59]。机械力与 VSMC 凋亡的研究早期也有报道,亦即机械力可激活 MAPK 中的 p38 MAPK 导致细胞凋亡^[60]。那么,体内实际发生的 As 病变真的是由于 VSMC 增殖增加与凋亡减少引起的吗?随着研究的深入,我们在国际上第一次实现了在同一条件下 VSMC 增殖与凋亡的同时观察,发现在糖尿病模型中血管粥样硬化发生发展是由于在高血糖与动脉压力因素协同作用下 VSMC 增殖与凋亡的同时增加引起的,VSMC 增殖与凋亡的同时增加越多,血管粥样硬化病变发展越快^[2-3,33],与多个重要的细胞内信号关键分子激活密切相关,如 MAPK 三个成员 ERK、JNK 及 p38 MAPK 同时激活^[2]、PDI/NOX1/ROS 氧化应激信号通路激活^[3]以及 PDI/内质网应激信号通路激活^[33]等。而且,细胞的增殖或凋亡与细胞内 PDI 不同表达水平密切相关,PDI 呈低水平表达的细胞受机械力刺激后更易出现增殖,而 PDI 呈高水平表达的细胞更易凋亡,亦即细胞内 PDI 表

达水平决定细胞的死亡或生存^[3]。至于为什么同一条件下的细胞在接受相同胞外刺激后会出现细胞分化、炎症、迁移、钙化、增殖与凋亡同时发生的现象,我们的证据显示这是由于整体血管或体外培养条件下 VSMC 存在细胞亚群所致^[2-3],并且更多的相关研究结果将会陆续报道。基于上述研究发现,我们进一步提出新的防治 As 学说和策略“临幊上防治血管粥样硬化发生发展应该由原来的抑制 VSMC 增殖和诱导凋亡转为抑制 VSMC 增殖和抑制凋亡同时进行”^[1]。我们最新的研究资料显示,体外用 PDI 抑制剂或者 PDI-siRNA 预处理 VSMC 可以导致机械力和 AGE 诱导引起的细胞增殖和凋亡增加同时被抑制,与之相伴的是参与氧化应激的分子如 NOX1 及 ROS 也一同被抑制^[3]。然而,美中不足的是,目前尚缺体内用药物阻断 PDI 作用是否可以阻断血压升高和高血糖对移植静脉血管粥样硬化发生发展的实验研究。防治 As 新策略的提出,仍需要我们提供更多的实验资料进一步支持,同时需要临幊资料加以证实,最终达成临幊 As 防治共识。

5 结论与展望

血管平滑肌细胞持续受到血压产生的机械力、内分泌与神经系统产生的激素和神经递质等物理和化学因素影响,同时受遗传与环境因素作用,并在血管分化与发育、血管正常结构与功能维持以及血管病变过程中起重要作用。在诸多因素中,机械力对其结构与功能的影响起决定作用,其他因素起协同作用。机械力非特异性激活的特征决定了阻断机械力信号需要从胞内多信号通路汇集点着手,如 MAPK、PKC、肌动蛋白、PDI 以及 DNA 甲基化等。由于血管中及培养的 VSMC 存在亚型,对相同的机械力刺激出现不同的病理生理反应,导致 VSMC 分化、迁移、炎症、表型变化、钙化、增殖、凋亡等同时发生(图 1)。然而,VSMC 增殖与凋亡同时增加可加速血管重构与病变,如 As,从防治角度考虑,应该同时抑制细胞增殖与凋亡的发生,而不是过去普遍采用的抑制增殖、诱导凋亡的策略。那么,什么药物既可抑制增殖又能抑制凋亡呢?最近,我们实验室发现黄连素具有如此功能,更多的深入研究将会继续进行。基于高血压机械力非特异性激活并对血管重构起决定作用的独有特征,今后相关研究将会集中在以下三个主要方面:一是继续寻找新的可担当机械力受体作用的细胞跨膜蛋白分子;二是寻找细胞内多信号通路汇集的关键结

点分子，并从多层次研究这些分子的作用机制；最后就是寻找同时阻断细胞多个病理生理作用的新

药物与新机制，并从中国传统中医药中发现旧药新用途。

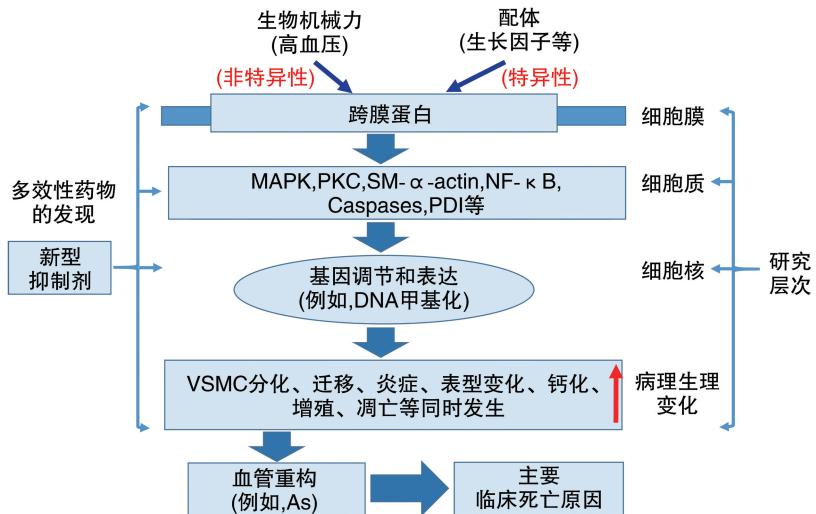


图 1. 生物机械力与血管重构

Figure 1. Biomechanical stress and vascular remodeling

[参考文献]

- CHEN J B, ZHOU Y, LIU S Y, et al. Biomechanical signal communication in vascular smooth muscle cells [J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(4): 357-376.
- PING S N, LI Y H, LIU S Y, et al. Simultaneous increases in proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerate diabetic mouse venous atherosclerosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141375.
- PING S N, LIU S Y, ZHOU Y H, et al. Protein disulfide isomerase-mediated apoptosis and proliferation of vascular smooth muscle cells induced by mechanical stress and advanced glycosylation end products result in diabetic mouse vein graft atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (5): e2818.
- DAVIS M J, EARLEY S, LI Y S, et al. Vascular mechanotransduction [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(2): 1247-1421.
- LIU S M, LIN Z Y. Vascular smooth muscle cells mechanosensitive regulators and vascular remodeling [J]. *J Vasc Res*, 2022, 59(2): 90-113.
- MIANO J M, FISHER E A, MAJESKY M W. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2021, 143(21): 2110-2116.
- BJÖRKEGREN J L M, LUSIS A J. Atherosclerosis: recent developments [J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- ZHANG L, ISSA BHALOO S, CHEN T, et al. Role of resident stem cells in vessel formation and arteriosclerosis [J]. *Circ Res*, 2018, 122(11): 1608-1624.
- YU B Q, CHEN Q S, LE BRAS A, et al. Vascular stem/progenitor cell migration and differentiation in atherosclerosis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(2): 219-235.
- BURGER F, BAPTISTA D, ROTH A, et al. NLRP3 inflammasome activation controls vascular smooth muscle cells phenotypic switch in atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 340.
- WANG R, WU W B, LI W, et al. Activation of NLRP3 inflammasome promotes foam cell formation in vascular smooth muscle cells and atherogenesis via HMGB1 [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19): e008596.
- WEINERT S, POITZ D M, AUFFERMANN-GRETZINGER S, et al. The lysosomal transfer of LDL/cholesterol from macrophages into vascular smooth muscle cells induces their phenotypic alteration [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 97 (3): 544-552.
- ZHANG Z, ZHANG M, LI Y, et al. Simvastatin inhibits the additive activation of ERK1/2 and proliferation of rat vascular smooth muscle cells induced by combined mechanical stress and oxLDL through LOX-1 pathway [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(1): 332-340.
- RODEL C J, ABDELILAH-SEYFRIED S. A zebrafish toolbox for biomechanical signaling in cardiovascular development and disease [J]. *Curr Opin Hematol*, 2021, 28 (3): 198-207.
- GUT P, REISCHAUER S, STAINIER D Y R, et al. Little fish, big data: zebrafish as a model for cardiovascular and metabolic disease [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97 (3): 889-938.

- [16] TOUYZ R M, ALVES-LOPES R, RIOS F J, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 529-539.
- [17] URNER S, KELLY-GOSS M, PEIRCE S M, et al. Mechanotransduction in blood and lymphatic vascular development and disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81: 155-208.
- [18] BROWN I A M, DIEDERICH L, GOOD M E, et al. Vascular smooth muscle remodeling in conductive and resistance arteries in hypertension [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): 1969-1985.
- [19] LACOLLEY P, REGNAULT V, LAURENT S. Mechanisms of arterial stiffening: from mechanotransduction to epigenetics [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5): 1055-1062.
- [20] BOUTOUYRIE P, BUSSY C, LACOLLEY P, et al. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling [J]. *Circulation*, 1999, 100(13): 1387-1393.
- [21] LAURENT S, BOUTOUYRIE P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations [J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 1007-1021.
- [22] SEHGEL N L, ZHU Y, SUN Z, et al. Increased vascular smooth muscle cell stiffness: a novel mechanism for aortic stiffness in hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(9): H1281-H1287.
- [23] KORKMAZ-ICOZ S, BRLECIC P, RUPPERT M, et al. Mechanical pressure unloading therapy reverses thoracic aortic structural and functional changes in a hypertensive rat model [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(12): 2350-2361.
- [24] DIETRICH H, HU Y H, ZOU Y P, et al. Rapid development of vein graft atheroma in ApoE-deficient mice [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(2): 659-669.
- [25] LI Y H, LIU S Y, ZHANG Z Y, et al. RAGE mediates accelerated diabetic vein graft atherosclerosis induced by combined mechanical stress and AGEs via synergistic ERK activation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35016.
- [26] ABOONABI A, MEYER R R, SINGH I. The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis [J]. *J Hum Hypertens*, 2019, 33(12): 844-855.
- [27] CATERINA M J, SCHUMACHER M A, TOMINAGA M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway [J]. *Nature*, 1997, 389(6653): 816-824.
- [28] WOO S H, RANADE S, WEYER A D, et al. Piezo2 is required for merkel-cell mechanotransduction [J]. *Nature*, 2014, 509(7502): 622-626.
- [29] SAOTOME K, MURTHY S E, KEFAUVER J M, et al. Structure of the mechanically activated ion channel piezol [J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 481-486.
- [30] RUAN N N, TRIBBLE J, PETERSON A M, et al. Acid-sensing ion channels and mechanosensation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4810.
- [31] COSGUN Z C, STERNAK M, FELS B, et al. Rapid shear stress-dependent ENaC membrane insertion is mediated by the endothelial glycocalyx and the mineralocorticoid receptor [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 235.
- [32] ERDOGMUS S, STORCH U, DANNER L, et al. Helix 8 is the essential structural motif of mechanosensitive GPCRs [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5784.
- [33] WANG L L, DENG L, LIN N, et al. Berberine inhibits proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by mechanical stretch via the PDI/ERS and MAPK pathways [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118253.
- [34] LI C H, WERNIG F, LEITGES M, et al. Mechanical stress-activated PKCdelta regulates smooth muscle cell migration [J]. *FASEB J*, 2003, 17(14): 2106-2108.
- [35] 林宁, 刘树迎, 蔡晓东, 等. 小檗碱抑制机械牵张力诱导的小鼠血管平滑肌细胞 PKC δ 磷酸化及增殖/迁移 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(3): 211-218.
- [36] LIN N, LIU S Y, CAI X D, et al. Berberine inhibited the proliferation/migration of mouse vascular smooth muscle cells induced by mechanical stretch stress via inhibition of PKC δ phosphorylation [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(3): 211-218.
- [37] 蔡晓东, 刘树迎, 林宁, 等. 盐酸小檗碱通过抑制 PKC α 磷酸化抑制机械牵张力诱导的血管平滑肌细胞增殖和凋亡 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 466-472.
- [38] CAI X D, LIU S Y, LIN N, et al. Berberine inhibits proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cell induced by mechanical stretch via inhibition of PKC α phosphorylation [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(6): 466-472.
- [39] XU X L, CHIU J, CHEN S, et al. Pathophysiological roles of cell surface and extracellular protein disulfide isomerase and their molecular mechanisms [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(15): 2911-2930.
- [40] SOBIERAJSKA K, SKURZYNSKI S, STASIAK M, et al. Protein disulfide isomerase directly interacts with β -actin Cys374 and regulates cytoskeleton reorganization [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 5758-5773.
- [41] HOFFMANN L, RUST M B, CULMSEE C. Actin(g) on mitochondria-a role for cofilin1 in neuronal cell death pathways [J]. *Biol Chem*, 2019, 400(9): 1089-1097.
- [42] JEONG K, MURPHY J M, KIM J H, et al. FAK activation promotes SMC dedifferentiation via increased DNA methylation in contractile genes [J]. *Circ Res*, 2021, 129(12): 1871-1882.

- (12): e215-e233.
- [41] DA SILVA R A, FERNANDES C J D C, FELTRAN G D S, et al. Laminar shear stress-provoked cytoskeletal changes are mediated by epigenetic reprogramming of TIMP1 in human primary smooth muscle cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6382-6396.
- [42] YAN Z Q, YAO Q P, ZHANG M L, et al. Histone deacetylases modulate vascular smooth muscle cell migration induced by cyclic mechanical strain [J]. *J Biomech*, 2009, 42(7): 945-948.
- [43] 刘科峰, 裴婷, 刘树迎, 等. 辛伐他汀抑制机械牵张力和氧化低密度脂蛋白所致血管平滑肌细胞全基因组甲基化水平的降低 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2017, 26(4): 360-365.
- LIU K F, PEI T, LIU S Y, et al. Simvastatin inhibits genome-wide methylation in mouse vascular smooth muscle cells induced by stretch stress and oxidized low density lipoprotein [J]. *Chin J Histochem Cytochem*, 2017, 26(4): 360-365.
- [44] SALVADOR J, IRUELA-ARISPE M L. Nuclear mechanosensation and mechanotransduction in vascular cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 905927.
- [45] KAROUTAS A, AKHTAR A. Functional mechanisms and abnormalities of the nuclear lamina [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(2): 116-126.
- [46] DANIELSSON B E, PETERS H C, BATHULA K, et al. Progerin-expressing endothelial cells are unable to adapt to shear stress [J]. *Biophys J*, 2022, 121(4): 620-628.
- [47] KIM P H, LUU J, HEIZER P, et al. Disrupting the LINC complex in smooth muscle cells reduces aortic disease in a mouse model of hutchinson-gilford progeria syndrome [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(460): eaat7163.
- [48] NASTALY P, PURUSHOTHAMAN D, MARCHESSI S, et al. Role of the nuclear membrane protein Emerin in front-rear polarity of the nucleus [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2122.
- [49] QI Y X, YAO Q P, HUANG K, et al. Nuclear envelope proteins modulate proliferation of vascular smooth muscle cells during cyclic stretch application [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(19): 5293-5298.
- [50] RIHA G M, WANG X W, WANG H, et al. Cyclic strain induces vascular smooth muscle cell differentiation from murine embryonic mesenchymal progenitor cells [J]. *Surgery*, 2007, 141(3): 394-402.
- [51] WALTERS B, TURNER P A, ROLAUFFS B, et al. Controlled growth factor delivery and cyclic stretch induces a smooth muscle cell-like phenotype in adipose-derived stem cells [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3123.
- [52] LOUIS H, LACOLLEY P, KAKOU A, et al. Early activation of internal medial smooth muscle cells in the rabbit aorta after mechanical injury: relationship with intimal thickening and pharmacological applications [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33(1/2): 131-138.
- [53] YANG C Y, CHANG P Y, WU B S, et al. Mechanical and chemical cues synergistically promote human venous smooth muscle cell osteogenesis through integrin beta1-ERK1/2 signaling: a cell model of hemodialysis fistula calcification [J]. *FASEB J*, 2021, 35(12): e22042.
- [54] NGAI D, LINO M, ROTHENBERG K E, et al. DDR1 (discoidin domain receptor-1)-RhoA (Ras homolog family member a) axis senses matrix stiffness to promote vascular calcification [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7): 1763-1776.
- [55] ZHANG L, YANG F, YAN Q. Candesartan ameliorates vascular smooth muscle cell proliferation via regulating miR-301b/STAT3 axis [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(3): 528-536.
- [56] WANG D, WANG M, SUN P, et al. Eplerenone inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by downregulating GPER expression [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(4): 405-412.
- [57] SUN H, JIANG Q Q, SHENG L, et al. Downregulation of lncRNA H19 alleviates atherosclerosis through inducing the apoptosis of vascular smooth muscle cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 3095-3102.
- [58] DENG M, SU D, XU S, et al. Metformin and vascular diseases: a focused review on smooth muscle cell function [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 635.
- [59] LIU S Y, LI Y H, ZHANG Z Y, et al. α 1-adrenergic receptors mediate combined signals initiated by mechanical stretch stress and norepinephrine leading to accelerated mouse vein graft atherosclerosis [J]. *J Vasc Surg*, 2013, 57(6): 1645-1656.
- [60] MAYR M, LI C, ZOU Y, et al. Biomechanical stress-induced apoptosis in vein grafts involves p38 mitogen-activated protein kinases [J]. *FASEB J*, 2000, 14(2): 261-270.

(此文编辑 许雪梅)